

**Kalorimetrische Untersuchungen
über das Verhalten der
Leberdurchblutung in Ruhe und
unter verschiedenen Pharmaka**

Willi Hochheuser

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

KALORIMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DAS VERHALTEN DER LEBERDRUCHBLUTUNG IN RUHE
UND UNTER VERSCHIEDENEN PHARMAKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Willi Hochheuser
aus Troisdorf (Rhld.)



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 4.8.1959



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	5
II. Literaturüberblick über bisherige Methoden zur Messung der Leberdurchblutung	6
III. Prinzip und Bau der Wärmeleitsonde Beschreibung der übrigen Apparatur	10
IV. Die physikalischen Grundlagen des Verfahrens	15
V. Anwendung der Sonde beim Menschen und Diskussion der Methode	18
VI. Eigene Ergebnisse und ihre Diskussion	23
A) Leberdurchblutung im Ruhezustand	23
1. Die Wärmeleitzahl des Leberparenchyms	23
2. Fortlaufende Registrierung des Ruheblutstroms	26
B) Der Einfluss einiger Pharmaka auf die Leberdurchblutung	30
1. Hauptsächlich blutdruckwirksame Mittel: Effortil und Novadral	30
2. Substanzen mit vorwiegender Wirkung auf den Stoffwechsel der Leber: Fruktose und ATP	36
VII. Zusammenfassung	39
VIII. Literaturverzeichnis	40

I. EINLEITUNG

Den Durchblutungsstörungen der Organe kommt nach allgemeiner Ansicht eine grosse Bedeutung in der Pathogenese vieler Erkrankungen zu. Daher ist bei der Leber mit ihren vielfältigen Funktionen eine Kenntnis der Durchblutungsverhältnisse und ihrer Veränderungen von Interesse. Jedoch stösst gerade bei diesem Organ ihre Messung auf besondere Schwierigkeiten wegen der geschützten Lage der Leber unter dem Rippenbogen und dem Zwerchfell, wegen der Empfindlichkeit der intestinalen Gefässe und wegen der doppelten Blutversorgung durch v. portae und a. hepatica aus zwei völlig verschiedenen Gefässsystemen. In Zusammenhang mit der Laparoskopie und der Leberbiopsie, die in der Medizinischen Poliklinik in grosser Zahl durchgeführt werden, wurde eine Methode zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Leberdurchblutung gesucht. Neben der technischen Verwirklichung dieser Frage interessierte das Verhalten des Ruheblutstroms bzw. seine Änderung unter dem Einfluss von Pharmaka. Denn es ist ein wichtiges Ziel der Therapie von Lebererkrankungen, als Grundvoraussetzung eine reichliche Blutversorgung der Leber zu gewährleisten.

II. LITERATURÜBERBLICK ÜBER BISHERIGE METHODEN ZUR MESSUNG DER LEBERDURCHBLUTUNG

Infolge der erwähnten Schwierigkeiten bei der Messung der Leberdurchblutung im Tierversuch und besonders beim Menschen wurde diese Frage erst relativ spät untersucht. SCHMID (1) verwendete 1908 eine mechanische Stromuhr von HÜRTHLE (2) zu Messungen des Pfortaderstroms bei Katzen. Von BURTON - OPITZ (3, 4) wurde das Gerät verbessert und zu ähnlichen Versuchen benutzt. Die Stromuhr wird mittels zweier Kanülen, die dem Kaliber des Gefäßes entsprechen, in dieses eingebunden und registriert über einen Kolben, der durch das einströmende Blut bewegt wird, und einen Schreibhebel das passierende Blutvolumen. Natürlich ist mit einem solchen Vorgehen eine Schädigung der empfindlichen Darmdurchblutung unvermeidbar, daher erhält man keine brauchbaren physiologischen Werte (SCHWIEGK, 5).

In der folgenden Zeit benutzten andere deutsche und besonders auch amerikanische Autoren plethysmographische Volumenmessungen der Leber, künstliche Durchströmungsversuche am "überlebenden" Organ oder direkte blutige Ausflussmessungen, meist an Katzen und Hunden. Diese Verfahren sind aber alle ähnlich stark traumatisch und daher unbefriedigend, denn sie entsprechen nicht mehr normalen Kreislaufverhältnissen (GRAB u. Mitarb., 6). Auch Druckmessungen in der Pfortader wurden zur Bestimmung der Leberdurchblutung herangezogen, doch nach BAUER u. Mitarb. (7) genügen sie allein nicht, da ein Druckabfall sowohl durch Verengerung der Darmgefäße wie durch Erweiterung der Lebergefäße entstehen kann. Oder eine Erweiterung beider Stromgebiete kann eine Strömungszunahme ohne Druckänderung bewirken.

REIN (8) konstruierte 1928 eine Thermostromuhr, die nach SCHWIEGK (5) die ersten zuverlässigen Untersuchungen im Tierversuch ermöglichte. GRAB u. Mitarb. (6, 9) benutzten sie sogleich zur Messung der Leberdurchblutung. Die Idee des Diathermie-Thermoelementes ist folgende: Durch hochfrequente elektrische Wechselströme wird die in einem Gefäß fließende Blutsäule an einer Stelle mit einer kleinen, konstanten Wärmemenge aufgeheizt. Das Blut erwärmt sich bei konstanter Energiezufuhr um so mehr, je langsamer es fließt. Durch die Messung der Temperatur oberhalb und unterhalb der Reizstelle mit einem Kupfer-Konstantan-Thermoelement kann man auf die Strömungsgeschwindigkeit schliessen und damit auf die durchfließende Men-

ge. Denn der Gefässdurchmesser ist bekannt, da Heiz- und Messvorrichtung, in einer rinnenförmigen Hülse zusammengefasst, das Gefäss direkt umschliessen. Gegenüber den bisherigen Methoden bietet die Thermostromuhr verhältnismässig schonende Bedingungen. Es ist nicht mehr nötig, ein Gefäss zu eröffnen, ausserdem kann nach Anlegen des Gerätes das Abdomen wieder verschlossen werden. So bleiben normale thermische Verhältnisse gewahrt.

Das erste am Menschen anwendbare Verfahren zur Bestimmung der Leberdurchblutung stammt von BRADLEY (10) aus dem Jahre 1945. Diese indirekte Methode beruht auf der bekannten Fähigkeit der Leber, Farbstoffe aus dem Blut zu eliminieren, z.B. in diesem Fall Bromsulphalein (BSP) (oder auch Bengalrot). Zuerst wird eine Anfangsdosis von 150 mg BSP rasch injiziert zur schnelleren Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes und zur Auffüllung extrahepatischer Extraktionsmechanismen. Darauf erfolgt eine konstante, intravenöse Infusion des Farbstoffs, um eine gleichmässige Plasmakonzentration von 1 - 3 mg % zu erzielen. Bleibt die periphere BSP-Konzentration gleich, so entspricht die durch die Leberzellen pro Minute extrahierte Farbstoffmenge genau der in gleicher Zeit infundierten. Man kann dann die "geschätzte Leberdurchblutung" nach dem Fick'schen Prinzip berechnen: Division der pro Minute dem Blut entzogenen BSP-Menge durch die Differenz der BSP-Konzentration im peripheren und im Lebervenenblut, das durch Katheterisierung erhalten wird. Näheres bei BRADLEY und den folgenden Autoren. Die Bestimmung der Konzentration im Plasma oder Serum geschieht mit einem photoelektrischen Colorimeter an Blutproben von 3 ccm, die in 2 - 5 minütigen Abständen entnommen werden.

Die BSP-Extraktionsmethode wurde in der Folgezeit trotz neuer Verfahren am häufigsten angewendet. BRADLEY (11) gibt die geschätzte Leberdurchblutung mit 1530 ± 300 ccm/min. an (für das weibliche Geschlecht niedriger), jedoch weichen die Ergebnisse anderer Autoren davon zum Teil erheblich ab. Eine Tabelle darüber findet sich bei VETTER u. Mitarb. (12). Daher wurden die methodischen Voraussetzungen u. a. von WERNER und HORVATH (13), HÖFER u. Mitarb. (14), NEUMAYR (15) sowie auch von BRADLEY (11) selbst kritisch geprüft. Diese sind:

- a) BSP wird praktisch nur von der Leber aus dem Blut eliminiert, so dass man die Konzentration im peripheren Blut derjenigen in der v. portae gleichsetzen kann.
- b) Der Farbstoffprozentatz, der von dem Teil der Leber extrahiert wird, welcher seinen Abfluss in die katheterisierte Lebervene hat, entspricht dem der gesamten Leber.

c) BSP und die Katheterisierung verändern ihrerseits nicht die Leberdurchblutung.

Während BRADLEY die extrahepatische Farbstoffextraktionen als gering ansieht (5 %), geben die anderen Autoren mindestens 20 % an. Ausserdem werden nach NEUMAYR bei niedriger Konzentration fälschlich hohe Durchflussmengen errechnet. Als weitere Fehlerquelle nennt BRADLEY selbst Unterschiede in der Farbstoffkonzentration im Blut der verschiedenen Lebervenenäste bis zu 25 %. Technisch ist die Methode schwierig und belästigt den Patienten ziemlich stark infolge der Katheterisierung einer Lebervene.

1947 führte MYERS (16) eine andere indirekte Methode zur Schätzung der Leberdurchblutung ein, d. h. er wendete ein von LIPSCOMB und CRANDALL an Hunden entwickeltes Verfahren beim Menschen an. Er geht von folgender Überlegung aus: Da der Harnstoffspiegel im Blut bei Nüchternheit im allgemeinen über mehrere Stunden konstant bleibt, muss der Harnstoff etwa in gleichem Masse vom Körper ausgeschieden werden, wie er von der Leber gebildet wird. Diese Methode ist, wie der Aturo selbst angibt, noch wesentlich schwieriger und ungenauer als die BSP-Extraktion. Sie diene nur dazu, auf eine völlig andere Art die Annahmen des Bradley'schen Verfahrens zu stützen, was gelungen ist, da MYERS vergleichbare Resultate auf beiden Wegen erhielt.

Die beiden folgenden Möglichkeiten zur indirekten Bestimmung des absoluten Leberblutstroms, die 1953 von DOBSON u. Mitarb. (17) veröffentlichte Chromphosphat- und die 1954 entwickelte Radiogold-Methode von VETTER u. Mitarb. (12), können zusammen besprochen werden.

Denn sie beruhen auf dem gleichen Prinzip, dass intravenös injizierte kolloidale Substanzen einer Teilchengrösse von etwa 250 Å vom Reticuloendothel der Leber aus dem Blut abgefangen werden. Mittels der Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme von radioaktiv markiertem P^{32} bzw. Au^{198} im peripheren Blut wird die Blutmenge pro Zeiteinheit errechnet, welche die Leber durchfließt. Dabei hat das Radiogold-Verfahren gegenüber dem anderen den Vorteil, dass keine Serienblutentnahmen in kurzen Abständen nötig sind, sondern der Aktivitätsabfall lässt sich unblutig durch die Haut messen, da Au^{198} ein γ -Strahler ist. Aber auch hier liegen schon in den Voraussetzungen, wie die Autoren selbst angeben, erhebliche Fehler. Diese lassen die Messungen recht ungenau werden, wenn auch gegenüber der BSP-Methode klare Vorteile ersichtlich sind. Z. B. lassen sich ohne grössere Belastung mehrmalige Untersuchungen durchführen, da die Katheterisierung wegfällt.

Die erste kalorimetrische Messung unternahm GRAYSON (18) im Tierversuch mit einem nadelförmigen thermoelektrischen Messinstrument, das GIBBS (19) eingeführt hat. Auf dieses Verfahren geht im Prinzip auch die hier zu beschreibende Methode zurück, so dass beide zugleich abgehandelt werden können.

Zuvor aber sei darauf hingewiesen, dass auch GRABNER und NEUMAYR (20) ein eigenes Kalorimeter-Verfahren angaben, das sie aber bisher fast ausnahmslos im Modell- und Tierversuch erprobten. Ihre Hitzdrahtsonde ist in einem Cournand-Katheter eingebaut, der in eine Lebervene eingeführt wird. Das Lumen des Katheters bleibt frei für gleichzeitige Blutentnahmen oder Druckmessungen. Wie bei GRAYSON spielt der Wärmeabtransport von der über Körpertemperatur aufgeheizten Sonde eine Rolle. Doch handelt es sich hierbei um einen elektrischen Halbleiter, dessen mit dem wechselnden Blutstrom sich ändernder Widerstand fortlaufend aufgezeichnet wird. Allerdings hat das Verfahren den Mangel, dass nur die Strömungsgeschwindigkeit gemessen wird, und auch die lediglich in einer Lebervene. Der Querschnitt der Lebervene und damit das passierende Volumen kann nur geschätzt werden.

III. PRINZIP UND BAU DER WÄRMELEITSONDE BESCHREIBUNG DER ÜBRIGEN APPARATUR

Die von GIBBS (19) stammende Thermosonde beruht auf dem Prinzip, dass ein konstant geheizter Körper durch den Blutstrom abgekühlt wird, u. zw. in verschiedenem Grade, je nach Stärke des Blutflusses. Diesem Gedanken folgend wird die nadelförmige Sonde, in deren Spitze sich ein Stück Konstantandraht mit hohem elektrischen Widerstand befindet, ins Gewebe (oder auch in ein Gefäß) eingeführt. Der Konstantandraht wird mit einem gleichmässigen elektrischen Strom aufgeheizt, und es stellt sich ein Temperaturgleichgewicht zwischen der Sondenspitze und dem umgebenden Gewebe ein. Die Temperaturänderungen der Spitze infolge der wechselnden Durchblutung werden durch ein Eisen-Konstantan-Thermoelement gemessen, das ebenfalls in der Sondenspitze angebracht ist, und über ein Galvanometer registriert. Das Gegenelement befindet sich in einer Thermosflasche oder kann auch an anderer Stelle ins Gewebe eingeführt werden.

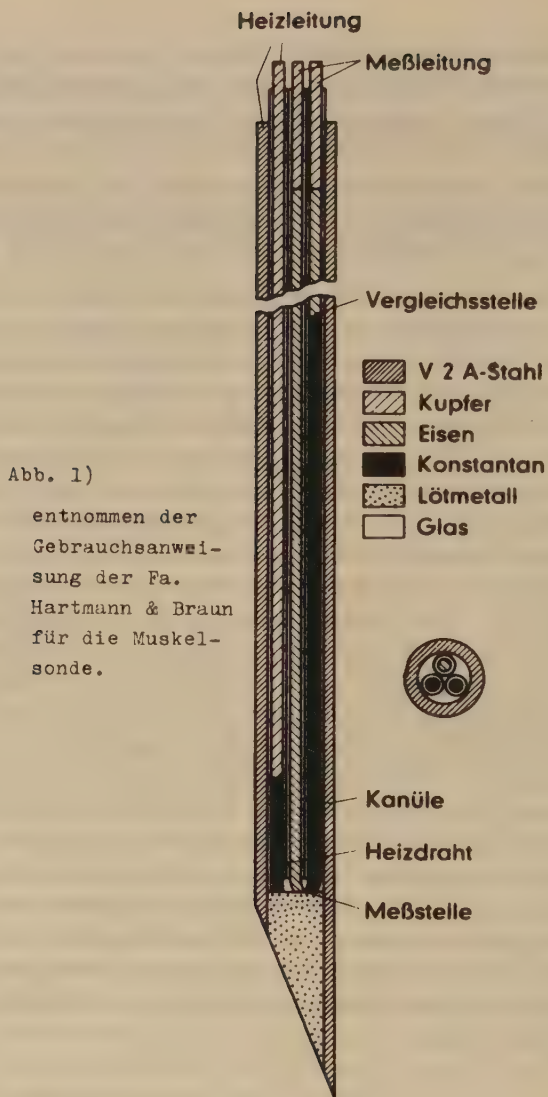
GRAYSON (18) wandte diese Sonde, die von GIBBS als im wesentlichen qualitatives Instrument bezeichnet wurde, an Ratten und Kaninchen an zur Messung der Leberdurchblutung bei eröffneter Leibeshöhle und baute die Methode zu einer quantitativen aus. Nach seinen Angaben ist sie auch für Untersuchungen am Menschen geeignet, allerdings wohl nur bei Laparotomien, schon wegen der notwendigen zwei Einstiche.

Zur Registrierung der Muskeldurchblutung entwickelte HENSEL (21) nach dem Gibbs'schen Prinzip eine Differential-Kalorimetersonde (sogenannt, da es sich um eine Gewebskalorimetrie handelt). Sie vereinigt Mess- und Gegenlötstelle des Thermoelementes in etwa einem Zentimeter Abstand in einer Nadel. Das bedeutet eine wesentliche Vereinfachung in der Handhabung, auch stören Änderungen der Gewebstemperatur nun die Messungen praktisch nicht mehr, da sie beide Lötstellen gleichzeitig treffen. Ausserdem misst HENSEL die Temperaturänderungen der Sondenspitze bei gleicher Stromzufuhr, anstatt wie GRAYSON die verschiedenen Stromstärken, die notwendig sind, um eine konstante Übertemperatur aufrechtzuerhalten. Dadurch wird zum ersten Mal eine fortlaufende Registrierung des Blutstroms möglich, alle vorher erwähnten Methoden bestimmen die Leberdurchblutung nur im Abstand von mehreren Minuten. Auch GRAYSON erhält höchstens einen Wert pro Minute.

In einer Veröffentlichung von HENSEL u. Mitarb. (22) findet sich der Hinweis, dass die Sonde auch für Messungen an Leber und Gehirn brauchbar sei. Unabhängig von den vor kurzem erschienenen Mitteilungen von BOCK, GRAF und HENSEL selbst (23) sowie von GRAF (24) über Messungen der Leberdurchblutungen am Menschen bzw. im Tierversuch mit einer weiterentwickelten, flexiblen Wärmeleitsonde, wurde hier lediglich die Hensel'sche Muskelsonde verlängert, der innere Bau aber unverändert übernommen (siehe Abb. 1).

Der Aussendurchmesser der Kanüle, in die das Heizsystem und das thermoelektrische Messsystem eingebaut sind, beträgt wie bei der Muskelsonde 0,9 mm, nur ist sie von 60 auf 130 mm verlängert worden. Dadurch verliert sie die Starrheit der Muskelsonde und erhält eine gewisse Biegsamkeit. Als Heizelement dient ein 2 mm langer Konstantandraht, der an einem Ende mit einer Kupferleitung, am anderen mit der zugelöteten Spitze der Kanüle verbunden ist. Die zweite Zuleitung des Heizstroms wird von der Kanülenwand gebildet, wodurch eine besondere zweite Kupferleitung erspart wird. Die Messtelle des Eisen-Konstantan-Thermoelementes liegt ebenfalls an der verlöteten Nadelspitze, die Vergleichsstelle in 10 mm Entfernung davon in der gleichen Kanüle. Die einzelnen, 0,1 mm starken Drähte sind durch Glaskapillaren gegeneinander isoliert. Die Sonde endet in einem länglichen Metallknäuf, aus dem die Leitungen herausführen zum Netzanschlussgerät.^{x)} Dieses verwandelt über mehrere Transformatoren (siehe Abb. 2) den normalen Netzstrom von 220 V in einem Strom von 6 V Spannung, der einmal als Heizstrom dient, um die Sondenspitze auf eine konstante Übertemperatur zu bringen. Bei den hier beschriebenen Versuchen lag sie stets bei 3°C . Zum anderen liefert das Anschlussgerät den sogenannten Unterdrückungsstrom, der gleich gross ist wie der bei 3°C Übertemperatur fliessende Thermostrom und diesem entgegengesetzt. Durch ihn wird das Anzeige- oder Registriergerät wieder auf den Nullpunkt zurückgeführt, und so werden die Ausschläge, die gemäss der Durchblutung wechseln, deutlicher ablesbar gemacht. Bezüglich weiterer Angaben über Handhabung und Schaltung wird auf die Gebrauchsanweisung der Herstellerfirma verwiesen.

x) Sonde und Netzanschlussgerät sind gebaut von der Fa. Hartmann & Braun AG., Frankfurt a. M. Beschreibung MT 22-0



Muskelsonde (Schnittzeichnung)
(Starke Vergrößerung)

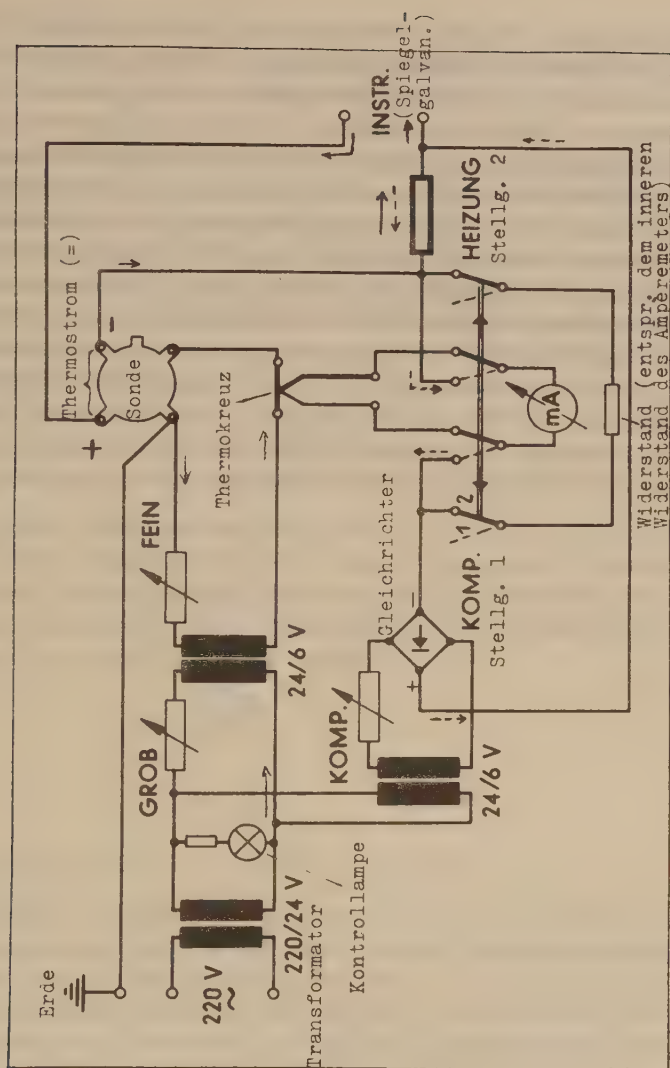


Abb. 2) Schematisches Schaltbild
(verändert nach Fa. Hartmann & Braun)

Zur Registrierung der Temperaturänderungen des Thermoelementes in der Sondenspitze diente ein Spiegelgalvanometer.^{x)} Seine Ausschläge wurden mit einem einfachen Kymographion fortlaufend auf Film genommen. Die beiden möglichen Laufgeschwindigkeiten sind 2 bzw. 2/9 mm/sek. Gleichzeitig wurde der Blutdruck unblutig mit dem von SCHRÖDER (25) beschriebenen Gerät, das jedoch am Unterarm angelegt war, kontinuierlich registriert. Da zunächst eine optische Aufzeichnungsmöglichkeit fehlte, wurden bei den ersten Versuchen die diastolischen Blutdruckwerte alle zwei bis drei Minuten an einem Manometer abgelesen. Später, als ein optisches Gummifedermanometer (SCHRÖDER) zur Verfügung stand, wurde die fadenförmige Lichtquelle, die bis dahin das Spiegelgalvanometer beleuchtet hatte, durch eine Reuter-Lampe (Phywe AG., Göttingen) von 6 V ersetzt. Durch einen Doppelspalt, der über eine verschiebbare Konvexlinse scharf abgebildet wurde, beleuchtete sie gleichzeitig Galvanometer und Manometer, so dass nun auch der Blutdruck auf dem gleichen Film optisch registriert werden konnte.

^{x)} Hersteller: Fa. Kipp & Zonen, Delft / Holland Modell A 42

IV. DIE PHYSIKALISCHEN GRUNDLAGEN DES VERFAHRENS

Ehe die Methodik besprochen wird, muss noch kurz auf die physikalischen Grundlagen der Wärmeleitsonde eingegangen werden. Bei konstanter Heizung der Sondenspitze und gleichbleibender Durchblutung des Gewebes, in dem sie liegt, besteht ein stationäres Gleichgewicht zwischen der elektrisch erzeugten Wärmemenge q und der konvektiv abtransportierten q' . Denn der konduktive Wärmeverlust q'' ist nach HENSEL und BOCK (26) und wie noch später zu erörtern bleibt, sehr gering gegenüber dem konvektiven, so dass er vernachlässigt werden kann,

$$q = q' + q''$$

$$\text{oder} \quad I^2 \times R = \vartheta \times \lambda \times c$$

Dabei ist R der Widerstand des Heizdrahtes und I die Stromstärke des Heizstroms, ϑ die Übertemperatur der Sondenspitze gegenüber dem umgebenden Gewebe, λ die Wärmeleitzahl desselben und c eine Konstante, die Grösse, Form u. a. der Sonde enthält. Umgerechnet auf die Wärmeleitzahl λ , die das Mass für die Durchblutung ist, ergibt sich:

$$\lambda = \frac{I^2 \times R}{\vartheta \times c}$$

$$\lambda = K \times \frac{I^2}{\vartheta}$$

Ihre Dimension ist $\text{cal} \times \text{cm}^{-1} \times \text{sek.}^{-1} \times \text{grad C}^{-1}$.

Nach HENSEL u. Mitarb. (22) konnte durch geeignete Dimensionierung der Sonderelemente erreicht werden, dass die letzte Gleichung hinreichend genau erfüllt ist. In einem gegebenen Medium ist die Temperaturerhöhung der Sondenspitze direkt proportional der zugeführten Wärmemenge, d. h. I^2 . Ebenfalls ergibt sich innerhalb eines Bereiches, der über alle physiologisch möglichen Werte hinausgeht, eine lineare Beziehung zwischen I^2 und der Wärmeleitzahl-Erhöhung $\Delta\lambda$. Das wird auch von LINZELL (27), der sich sehr kritisch mit der Grayson'schen Methode auseinandersetzt, bestätigt. Die Sonde kann nun darauf geeicht werden, was die Herstellerfirma besorgt. Dabei kann man aus der Gleichung $\lambda = K \times \frac{I^2}{\vartheta}$ die Eichkonstante K , die für jede

Sonde charakteristisch ist, ermitteln. Sie beträgt bei der hier benutzten Sonde 0,016. Jetzt ist also eine genaue quantitative Messung der Wärmeleitzahl λ möglich.

Damit ist aber noch nicht geklärt, in welchem Zusammenhang die Blutmenge, die pro Zeiteinheit durch das betreffende Gewebe fließt (Stromzeitvolumen V/t), und die Wärmeleitzahl stehen. λ ist durchblutungsabhängig, und zwar fast ausschliesslich von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (Wärme konvektion), dagegen praktisch nicht von der Blutfülle des Organs (Wärme konduktion). Vergleiche dazu HENSEL u. Mitarb. (22) sowie GRAF u. Mitarb. (24). Dort ist auch Näheres über die Eichung zu finden.

GRAYSON (18) nimmt eine lineare Beziehung zwischen dem durchströmenden Blutvolumen und der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes als gegeben an. Daher ist es nach seinen Angaben möglich, die Thermosonde so zu eichen, dass man quantitative Vergleichsmöglichkeiten bei verschiedenen Versuchen an verschiedenen Geweben oder Tieren erhält. Er benutzt die registrierte lokale Wärmeleitzahl als genaues Mass für die absolute Gesamtdurchblutung der Leber, was von GRAF u. Mitarb. (24) als nicht gerechtfertigte Umrechnung bezeichnet wird. Denn nach GRAYSON's eigenen Angaben (28) handelt es sich keineswegs um eine direkte Messung des gesamten Blutstroms, sondern um den Durchblutungsmittelwert eines kleinen Gewebstückes. Die von der Messung erfasste Gewebsmenge beträgt etwa 1 ccm (CHESTER und GRAYSON, 29). Übereinstimmend betonen LINZELL (27), HENSEL u. Mitarb. (22), GRAF und STEIN (30), BOCK u. Mitarb. (23) sowie GRAF u. Mitarb. (24), dass es nicht möglich ist, aus der Zunahme der lokalen Wärmeleitzahl auf absolute Zunahme des Stromzeitvolumens zu schliessen. Denn die bei verschiedener Sondenlage erhaltenen Werte differieren zu sehr, z.B. können durch die Nähe grosser Gefässe zu hohe Werte vorgetäuscht werden, oder es kann sich um lokale Schwankungen der Durchblutung handeln. Relative Änderungen des Blutstroms werden aber sehr empfindlich angezeigt.

Die gleichen Autoren fanden auch in Modellversuchen keine lineare Beziehung zwischen Wärmeleitzahl-Erhöhung und Blutstrom, sondern mit Zunahme des V/t ein anfangs steiles, dann allmählich immer flacheres Ansteigen von λ , näherungsweise mit der Quadratwurzel der Strömungsgeschwindigkeit. Jedoch bleibt nach HENSEL u. Mitarb. (22) innerhalb physiologischer Grenzen bei gleicher Sonde und gleicher Sondenlage diese Beziehung noch annähernd linear. Daher hält er eine relative Eichung der Wärmeleitzahl-Erhöhung $\Delta\lambda$ in Durchblutungswerte für gerechtfertigt. Dabei wird die jeweils

bei Ruheblutstrom gefundene $\Delta\lambda$ gleich 100 % gesetzt, ausgehend von der Wärmeleitzahl bei fehlender Durchblutung. Bei der Muskulatur kann man sie leicht ausschalten durch rasche und starke Drosselung mit einer Manschette. Ein Drosseln der Leberdurchblutung ist natürlich nicht möglich, daher wählen BOCK u. Mitarb. (23) als Durchblutungs-Nullwert die Wärmeleitzahl der Leichenleber. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen wurde auf eine solche Eichung verzichtet, die durchgeführten Registrierungen waren rein qualitativ, wie es auch GIBBS (19) und LINZELL (27) empfehlen. Es genügt für diese Fälle, die Richtung und Dauer der Blutstromänderungen anzugeben, ihre absolute Grösse ist erst in zweiter Linie wichtig. Ferner interessierte die Beziehung dieser Veränderungen der Leberdurchblutung zum arteriellen Blutdruck.

V. ANWENDUNG DER SONDE BEIM MENSCHEN UND DISKUSSION DER METHODE

Nachdem die Nadel in einigen Versuchen an der menschlichen Wadenmuskulatur sowie an der Leber mit Äther narkotisierter Kaninchen bei eröffnetem Bauchraum ausprobiert worden war, wurde mit den Messungen an der menschlichen Leber begonnen. Die Registrierungen der Durchblutung fanden stets während einer Laparoskopie statt. Die Patienten waren seit mindestens 12 Stunden nüchtern und waren zentral gedämpft durch eine dem Eingriff etwa 1 Stunde vorausgehende Injektion von Scopledal forte (Merck), Dosierung je nach Körpergewicht und Dauer der Untersuchungen. Zuerst wurde in der üblichen Art im linken Unterbauch das Pneumoperitoneum angelegt mit einer Füllung von 3 - 4000 ccm Luft und das Laparoskop in der Regel dicht oberhalb und links vom Nabel eingeführt.

Nach Betrachten des Bauchraumes und der Leber im besonderen, wurde an einer Stelle der Bauchdecke, etwa in der rechten Medioclavicularlinie gleich unterhalb des Rippenbogens, mit dem Skalpell ein kleiner Hautschnitt gesetzt, nachdem zuvor eine Lokalanästhesie mit 2 %iger Novocainlösung vorgenommen worden war. Durch die Hautritze wurde dann die Sonde schräg nach oben in den Bauchraum eingestochen und unter Sicht, ähnlich der gezielten Leberpunktion, an einer geeigneten Stelle fern von der Gallenblase in den rechten Leberlappen (facies ventralis) eingeführt. Infolge der Luftfüllung war die Leber nach oben gegen das Zwerchfell gedrückt und relativ fixiert. Das schwammige Parenchym der Leber, das so zäh ist, dass dadurch nach FRIEDRICH (31) die Aspiration von Lebergewebe bei der Biopsie erschwert wird, umschloss die Sondenspitze ziemlich fest. Im allgemeinen wurde die Sonde bis zur vollen Länge in die Leibeshöhle eingeführt, so dass der metallene Knauf direkt auf der Bauchwand aufsass. Je nach Grösse der Leber - meist war sie pathologisch vergrössert - und Entfernung des Einstichs durch die Bauchdecke vom Organ kam die Sondenspitze verschieden tief ins Lebergewebe zu liegen, in der Regel jedoch 2 - 3 cm tief.

Während der ganzen Verweildauer konnte die Nadel stets durch das Auge kontrolliert werden auf unveränderte, fixierte Lage, und in keinem Fall wurden nennenswerte Verschiebungen gesehen. Nach dem Zurückziehen der Sonde wurde noch eine gewisse Zeit lang die Lebereinstichstelle beobachtet. Meist zeigte sich ein geringer Blutaustritt von wenigen Tropfen, nur einmal erfolgte eine etwas stärkere, fadenförmige Blutung, die aber auch

nach wenigen Minuten spontan zum Stillstand kam. Berieselung der Stelle mit gerinnungsfördernden Mitteln oder ihre Injektion in den Stichkanal erwies sich als unnötig. Während der Messungen wurden keine Blutungen gesehen.

Es ergaben sich weder während noch nach den Messungen Komplikationen durch das Einstechen der Nadel in die Leber, auch keine nachfolgenden Schmerzen. Die Patientenzahl ist zwar relativ klein, aber vielleicht kann ein Vergleich mit der klinisch häufig geübten Aspirationsbiopsie der Leber einige Aufschlüsse geben. Sie wird von zahlreichen Autoren als fast risikofrei angesehen, wenn man die nötigen Vorsichtsmassregeln beachtet. Vergl. dazu OLIVET (32), IVERSEN und ROHOLM (33), ROHOLM u. Mitarb. (34), in neuerer Zeit TERRY (35), CHRISTIAN (36), FRIERICH (31), sowie für die gezielte Leberpunktion KALK (37) und NISSEN (38).

KALK wies darauf hin, dass die Leberpunktion noch viel an Gefährlichkeit verliert, wenn man statt der blinden die gezielte unter Leitung des Auges bei der Laparoskopie vornimmt. Dann entfällt natürlich die Gefahr, ein anderes Organ anzustechen, besonders wenn es einen Lebertumor vortäuscht. Durch Eindrücken mit dem Finger kann man eine Stelle der Bauchwand suchen, die günstig zur Leber liegt. Ausserdem kann man die Lokalanästhesie kontrollieren, denn die Novacain-Quaddel erscheint am peritoneum parietale als weisser Fleck. Alle diese Vorteile gelten auch für den Gebrauch der Wärmeleitsonde unter laparoskopischer Sicht.

Die möglichen Komplikationen und die sich daraus ergebenden Kontraindikationen sind im wesentlichen für den Gebrauch der Sonde die gleichen wie für die Biopsie. Als wichtigste wäre die Haemorrhagie zu nennen, weshalb Patienten mit Blutungsneigungen jeder Art für die Messungen ungeeignet sind, es sei denn, man nähme eine Vorbehandlung vor. Vor jeder Bestimmung der Leberdurchblutung wurden daher routinemässig Thrombocytenzahl und Prothrombingehalt des Blutes festgestellt. Das war schon für die Laparoskopie und eine häufig nach der Messung vorgenommene gezielte Punktion erforderlich. Wie IVERSEN und ROHOLM (33) bzw. ROHOLM und Mitarb. (34) angeben, klappt wahrscheinlich der Stichkanal nach Herausziehen der Nadel zusammen. Eine Nachblutung wird durch die Stauchung des Gewebes, die gute Bedingungen für Koagulation und Pfropfenbildung schafft, unwahrscheinlich. Ausser der Beobachtung der Einstichstelle wurden als nachträgliche Sicherungsmassnahmen noch Kontrollen von Haemoglobin und Erythrocytenzahl durchgeführt. Für die Blutungsgefahr kommt eine gewisse Bedeutung

auch dem Kaliber der Nadel zu (ROHOLM u. Mitarb. 34), wobei die Wärmeleitsonde mit ihrem geringen Aussendurchmesser von 0,9 mm eindeutig im Vorteil ist gegenüber den gewöhnlichen, zwischen 1,5 und 2,0 mm dicken Punktionskanülen. Nach TERRY (35) und KALK (37) ist die Leberbiopsie bis zu 3,5 cm Tiefe gefahrlos; dies entspricht auch etwa der grössten Einstichtiefe der Sonde. Je tiefer man geht, desto mehr wächst die Gefahr, ein grosses Gefäss zu eröffnen. BIERMAN (39) hat allerdings sogar zahlreiche transhepatische Punktionen der v. portae durchgeführt, um Portalblut zu erhalten oder zu röntgenologischen Kontrastfüllungen, fast stets ohne ernste Folgen.

Die Verletzung des Lebergewebes mit der Wärmeleitsonde ist sicher unbedeutend und geringer als bei der Aspirationsbiopsie, da keine Exzision vorgenommen wird. Die bekannt grosse Regenerationsfähigkeit der Leber lässt den Stichkanal bald reizlos verheilen, wie für die Punktionen mehrfach nachgewiesen wurde.

Ferner werden im Schrifttum als Komplikationen Infektionen angeführt. Natürlich wurde unter streng aseptischen Bedingungen gearbeitet, wie sie für eine Laparoskopie notwendig sind. Die Sonde wurde zu diesem Zweck nach Gebrauch trocken desinfiziert und unter Formoldämpfen aufbewahrt. Jeder entzündliche Prozess im Bauchraum, insbesondere der Leber und der Gallenwege, ist eine Gegenanzeige. Daher wurde einmal auf den Gebrauch der Sonde verzichtet, als ein Verschlussikterus vorlag, die Leber sich im laparoskopischen Bild schmutzig-grünlich verfärbt darbot und Verdacht auf sekundäre Infektionen bestand.

Als weitere Gefahr wird eine Zerreissung der Leber infolge ihrer respiratorischen Mitbewegungen diskutiert. Die meisten Autoren fordern daher für die Zeit der Biopsie ein Anhalten der Atmung in tiefer Expiration. OLIVET (32) jedoch sieht den allgemein empfohlenen Weg durch einen Interkostalraum und die damit verbundene Fixierung des Kanülenendes als die eigentliche Ursache für einen möglichen Kapselriss an. Daher punktiert er unterhalb des Rippenbogens, ohne dass der Patient den Atem anhält.

Die Forderung der aktiven Mitarbeit des Patienten wird von KOELSCH (40) auch für die Leberpunktion unter laparoskopischer Sicht aufrechterhalten, so lange die starre Punktionskanüle in der Leber steckt. Wenn er aber einen flexiblen Katheter in den Stichkanal eingeführt hatte, durch den er Thrombinlösung zur Blutstillung einlaufen liess, konnten die Patienten weiteratmen. BOCK u. Mitarb. (23) liessen ihre schon erwähnte, flexible Wärmeleitsonde sogar stundenlang liegen.

Die Verhältnisse bei der Registrierung der Leberdurchblutung unter der Laparoskopie mit der hier beschriebenen Sonde können am ehesten mit denen in Untersuchungen von EGELI u. Mitarb. (41) verglichen werden. Diese liessen nach erfolgter Aspiration von Gewebe die Punktionskanüle in der Leber liegen zur Messung des Zirkulationsdruckes, wobei die Patienten flach weiteratmeten, ohne dass Zerreibungen eintraten. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen sind die Patienten infolge der SEE-Dämpfung zwar ansprechbar, aber zu aktiver Mitarbeit nicht fähig. Über die lange Zeit der Registrierung ist ein Atemanhalten unmöglich, doch sind die Atemexkursionen des Zwerchfells durch die Luftfüllung im Bauchraum vermindert und die Atmung durch das SEE abgeflacht. Was noch an Atembewegungen bleibt, wird durch die Flexibilität der Sonde ausgeglichen, die keineswegs so starr ist wie eine Punktionskanüle. Ein Beispiel dafür gab einer der ersten Fälle, bei dem die Nadel nicht tief genug eingestochen war. Bei einer besonders starken Inspiration des Patienten rutschte sie aus der Leber heraus, ohne eine Verletzung zu verursachen. In keinem Fall wurde ein auch nur kleiner Leberriß gesehen. Ausserdem waren gezielte Leberpunktionen, die seit über zwei Jahren an der hiesigen Klinik unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, komplikationslos verlaufen.

Die Aufheizung der Sondenspitze verändert die lokale Durchblutung der Leber nicht, wie Untersuchungen von GRAF u. Mitarb. (24) gezeigt haben. Vorgetäuschte Änderungen des Blutstroms durch Veränderung der Körpertemperatur sind bei der Leber weniger bedeutend als bei peripheren Organen, da im Bauchraum eine konstantere Temperatur herrscht. Die Änderungen der Temperatur, die doch vorhanden sind, gehen sehr langsam vor sich und treffen beide Lötstellen des Thermoelements gleichzeitig. Eine mechanische Beeinflussung der lokalen Durchblutung durch das Einführen der Sonde, wie sie schon LINZELL (27) annimmt, und wie sie nach mikroskopischen Beobachtungen am durchleuchteten Leberrand von LOEFFLER und NORDMANN (42) wahrscheinlich ist, dürfte nach den gleichen Beobachtungen schnell vorübergehen. Sie wird die Messung nicht beeinträchtigen, da nach Einstechen der Sonde und vor Beginn der Heizung einige Minuten gewartet wird bis zum Wärmeausgleich zwischen Gewebe und Sonde.

Wie die Blutzufuhr aus den beiden getrennten und sehr verschiedenen Zuflusssystemen der Leber voneinander abhängig ist und auf welche Weise sie gegeneinander ausreguliert wird, wird noch diskutiert. Durch die kalorimetrische Registrierung der Leberdurchblutung ist der Anteil der beiden Stromgebiete nicht zu erfassen. Es würde zu weit führen, auf die verwickelte Anato-

mie der Leberstrombahn hier einzugehen, dazu muss auf die Arbeiten von ELIAS (43), ELIAS und PETTY (44), HOLLE (45), DANIEL und PRICHARD (46), POPPER (47) u. v. a. verwiesen werden. Insbesondere ELIAS hat nachgewiesen, dass die menschliche Leber gestaltmässig eine zusammenhängende, unteilbare Einheit bildet, so dass gewisse Schlüsse von der lokalen Durchblutung auf die gesamte gerechtfertigt scheinen. Da sich morphologische Unterschiede zwischen den einzelnen Arten ergeben haben, können Ergebnisse aus Tierversuchen nur bedingt auf den Menschen bezogen werden. Zu beachten wäre noch, dass nach ELIAS und PETTY (44) aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen für die linke Leberhälfte ungünstigere Stromverhältnisse bestehen, aus denen evtl. eine schlechtere Blutversorgung resultiert.

VI. EIGENE ERGEBNISSE UND IHRE DISKUSSION

Untersucht wurden mit der beschriebenen Methode 13 Patienten verschiedenen Alters (23 - 67 Jahre), davon 7 männlichen und 6 weiblichen Geschlechts, mit unterschiedlichen Krankheitsbildern (siehe Tab. 1). Eine Stunde vor der Laparoskopie hatten sie Scopohedal forte erhalten in individueller Dosierung, je nach Körpergewicht, meist 0,8 - 1,0 ccm. Die fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung dauerte durchschnittlich 20 - 30 Minuten. Gewöhnlich wurde zunächst einige Minuten lang die Durchblutung unter Ruhebedingungen aufgezeichnet und darauf ihre Veränderungen nach Injektion eines pharmazeutischen Präparates. In drei Fällen wurden infolge technischer Fehler keine Ergebnisse registriert, so dass bei diesen nur über das Gesehene berichtet werden kann.

A) Leberdurchblutung im Ruhezustand

1. Die Wärmeleitzahl des Leberparenchyms

Mit Ausnahme eines Falles wurde die Wärmeleitzahl des Lebergewebes bei Ruheblutfluss nach der Gleichung

$$\lambda = K \times \frac{l^2}{x}$$

berechnet, wobei stets eine Übertemperatur der Sondenspitze von 3°C eingestellt wurde. Für die 12 Messungen ergab sich ein mittlerer Wert von $13,85 \pm 2,19 \times 10^{-4} \text{ cal. cm}^{-1} \text{ sek.}^{-1} \text{ Grad C}^{-1}$. Die grössten Abweichungen betrugen 18,93 bzw. $11,31 \times 10^{-4}$. Allerdings handelte es sich meist um verschiedenartig pathologisch veränderte Organe. Eine normale Leber lag nur in drei Fällen vor, in denen Wärmeleitzahlen von 17,33; 14,57 und $14,88 \times 10^{-4}$ gemessen wurden. Ob und wie weit sich diese Werte mit den von BOCK u. Mitarb. (23) mit der flexiblen Wärmeleitsonde gefundenen, die erheblich höher liegen (Mittelwert $18,2 \pm 4,3 \times 10^{-4}$), vergleichen lassen, ist fraglich, u. a. wegen der möglicherweise verschiedenen Sondenkonstanten. Diese Autoren führten ihre Sonde 6 - 10 cm tief ins Lebergewebe ein. Dadurch erreichten sie ein Gebiet, in dem die Gefahr erheblich wächst, nahe an ein grosses Gefäss zu kommen (TERRY 35, KALK 37), was nach HENSEL u. Mitarb. (22) sowie GRAF u. Mitarb. (24) höhere Durchblutungswerte vortäuscht. Bei den hier vorliegenden Messungen wurde die Sonde bis in höchstens 4 cm Tiefe eingeführt. Dadurch bleibt sie aber in den evtl. weniger stark durchblu-

T A B E L L E 1

Patient Kartei-Nr.	Alter Geschlecht	Verweildauer der Sonde	λ in Ruhe -1 (in $\text{cm}_1 \cdot \text{min}_1^{-1} \cdot \text{OC}^{-1}$) sek.	Injiz. Medikament	Klinische Diagnose	Laparoskopische Diagnose	Histologischer Befund
1 Gl. T. 609/57	62 ♀	-	-	-	Diabetes, Leber-Ca	Carzinom d. Leber, Carzinose d. Perit.	Ca solidum
2 S. J. 109/57	56 ♂	etwa 40'	$18,93 \times 10^{-4}$	Novadral, Effortil	Bronchopneumonie, Arterioarteriose	Leber nicht vergrößert, makroskopisch normal	-
3 Gu. T. 859/57	49 ♂	25'	$17,33 \times 10^{-4}$	Novadral	alkohol. Leber- zirrhose	Leber 1 1/2 handbreit vergrößert, Zirrhose mittl. Grades	-
4 K. P. 766/57	23 ♂	38'	$13,71 \times 10^{-4}$	Effortil	Zustand nach He- patitis	Leber makroskopisch normal	zentr. grossstropf. Ver- fettung u. chronisch entz. Infiltrate (Glisson)
5 St. A. 4555/56	44 ♂	25'	$12,59 \times 10^{-4}$	Effortil	Zustand nach He- patitis, funkt. Ver- daunungsinsuffizienz	Leber leicht vergrößert, makroskop. normal	diffuse, grossstropf. Ver- fettung, Ablagerung von Gallepigment
6 J. H. 4778/56	66 ♀	28'	$11,83 \times 10^{-4}$	Laevulose	chron. Cholecyst., Verschlussikterus	geringe Vergrößerung d. Leber, Cholecystitis	beginnende Zirrhose
7 R. G. 1114/57	49 ♀	30'	$12,53 \times 10^{-4}$	Effortil	Zustand nach He- patitis	Leber handbreit ver- größert	geringe, fleckförmige Verfettung
8 K. J. 4666/56	25 ♂	30'	$14,57 \times 10^{-4}$	Effortil	unklare Verdau- ungsbeschwerd.	Leber u. Gallenblase unauffällig	-
9 S. M. 1780/57	67 ♀	34'	$13,49 \times 10^{-4}$	Effortil	Ca ventriculi, chron. Cholecysti- tis	biliäre Praezirrhose b. Cholelithiasis, Leber leicht vergrößert	-
10 B. J. 6474/56	67 ♂	35'	$12,86 \times 10^{-4}$	Laevulose	Emphysem, un- klarer Ikterus	geringe Vergrößerung der Leber	Praezirrhose
11 B. C. C. 1475/56	31 ♀	23'	$12,11 \times 10^{-4}$	Novadral	primär chron. Polyarthritis, Libman-Sachs?	Leber bis zum Darm- beinkamm, hellrot- bräunl., Fettleber	deutliche Fettleber
12 M. 2636/57	45 ♀	15'	$11,31 \times 10^{-4}$	-	Intermitt. Ver- schlussikterus	biliäre Zirrhose bei Choledochusverschluss	Zirrhose mittleren Grades

teten Randgebieten der Leber, wie sie DANIEL und PRICHARD (46, 48, 49) bei röntgenologischen Untersuchungen des Portalsystems zuweilen gesehen haben, nämlich dann, wenn das Portalblut auf dem kürzesten Wege durch die Leber fließt. Dabei lassen sie allerdings den ergänzenden Zufluss der a. hepatica ausser Betracht.

Auch die Wirkung einer Narkose in Richtung einer Verminderung der Leberdurchblutung wird diskutiert (LOEFFLER und NORDMANN 42, HABIF u. Mitarb. 50, BIRNIE und GRAYSON 28, GRINDLAY u. Mitarb. 51, DANIEL und PRICHARD 46). Einige Autoren geben erhebliche Durchblutungsminde- rung in Narkose an, andere schreiben ihr nur geringen oder gar keinen Einfluss zu. Doch handelt es sich dabei stets um tiefe Narkose, was für die leichte Dämpfung mit Scophedal nicht zutrifft. Die Nebenwirkungen des Scopolamins auf Atemzentrum und Blutdruck werden zudem durch Ephetonin ausgeglichen.

Man könnte noch daran denken, durch Einwirkung des Pneumoperitoneums würden veränderte Kreislaufverhältnisse im Bauchraum geschaffen. Beobach- tungen darüber liegen nicht vor, doch müsste ein Aszites ähnliche Erschei- nungen machen, so dass ein Vergleich möglich scheint. Nach BRADLEY und BRADLEY (52) bewirkt die Steigerung des abdominellen Drucks eine Vermin- derung der Leberdurchblutung und die Entleerung des Aszites eine Verbesserung der Kreislaufverhältnisse. NEUMAYR (15) fand jedoch nach erfolgter Aszites- punktion praktisch die gleiche Leberdurchblutung (mit der Radiogold-Metho- de) wie vor ihr. Auch KOWALSKI u. Mitarb. (53) haben keinen entschei- denden haemodynamischen Einfluss des Aszites gesehen.

Inwieweit pathologische Veränderungen des Leberparenchyms die Durchblu- tung beeinflussen, lässt sich mit dem kalorimetrischen Verfahren nur schwer erfassen. In den vorliegenden Fällen waren die häufigsten Leberveränderun- gen eine beginnende Zirrhose bzw. ihre volle Ausbildung (5 Fälle) oder Fol- gezustände nach Hepatitis (3 Fälle). Mit den Methoden, die absolute Durch- blutungswerte messen, wurden bei zirrhotischer Leber gegenüber normaler deutlich niedrigere Werte des Ruheblutstroms von BRADLEY u. Mitarb. (54), VETTER u. Mitarb. (12), MYERS (55) und NEUMAYR (15) nachgewiesen. Die Wärmeleitzahlen in Ruhe bei den hier untersuchten 5 Fällen lagen zwar unter dem Mittelwert, waren aber nur zweimal signifikant niedriger, einmal sogar mit $17,33 \times 10^{-4}$ deutlich erhöht. Bei der Hepatitis fand NEUMAYR unterschiedliche Verhältnisse, oft aber wochenlang nach Abklingen sowohl der subjektiven wie der objektiven Symptome noch eine verminderte Durch- blutung der Leber. Die mit der Wärmeleitsonde untersuchten Patienten, die

vorher eine Hepatitis durchgemacht hatten, zeigten niedrige, aber nicht signifikant erniedrigte Wärmeleitzahlen des Leberparenchyms.

2. Fortlaufende Registrierung des Ruheblutstroms

Bei der fortlaufenden Registrierung der Wärmeleitzahl mit der grossen Laufgeschwindigkeit des Kymographions (12 cm/min.) sah man im Ruhezustand bei einigen Patienten deutliche, atemsynchrone respiratorische Schwankungen (Abb. 3), die in anderen Fällen nur ganz schwach oder gar nicht erkennbar waren. Bei der kleinen Registriergeschwindigkeit gingen sie verloren.



Abb. 3 (Fall 7, Teil a)

Fortlaufende Registrierung der Wärmeleitzahl λ unter Ruhebedingungen. Respiratorische Schwankungen. ↓ NB-willkürliche Sondenbewegungen, die deutliche Veränderungen im Diagramm hervorrufen. Zeitmarkierungen 1 Min. (Verklein. 1 : 5)

In einer Arbeit über die Muskelsonde geben HENSEL u. Mitarb. (22) für die Muskulatur an, dass bei Lage der Sonde in der Nähe einer grösseren Vene oder in Ausnahmen auch im Lumen respiratorische Schwankungen in der Registrierung zu sehen sind. Ausserdem liegen die in solchen Fällen erhaltenen Wärmeleitzahlen wesentlich höher als der errechnete Mittelwert. Ähnliche Beobachtungen machten GRAYSON und JOHNSON (56) mit ihrer Sonde im Tier-

versuch an der Leber. Daran wäre vielleicht auch hier in den Fällen 2 und 3 zu denken, in denen die Wärmeleitfähigkeit mit 18,93 bzw. 17,33 gegenüber einem Mittel von $13,85 \times 10^{-4}$ sehr hoch ist. In Registrierung 2 zeigen sich auch deutliche respiratorische Schwankungen, in 3 sind sie dagegen nicht sicher erkennbar.

Andererseits sind aber in der Literatur von zahlreichen Autoren atemsynchrone Veränderungen der Leberdurchblutung angegeben worden, auch mit anderen Methoden. Schon GRAB u. Mitarb. (6) berichteten von gewissen Rhythmen in der Leberdurchblutung, die zum Teil atemsynchron seien. FRANKLIN und JANKER (57) sahen bei röntgenologischen Studien des Blutstroms durch die Leber eine Zunahme des Ausflusses bei Inspiration infolge Kompression der Leber. Bei Expiration muss der Zufluss entsprechend gesteigert sein. U. a. PETERS (58) beschreibt dementsprechend einen Pumpmechanismus, den er mikroskopisch bei Rattenlebern gesehen hat. Auch BOCK u. Mitarb. (23) registrierten atemsynchrone Veränderungen des Leberblutstroms.

Im allgemeinen fand sich in den hier untersuchten Fällen eine ziemlich gleichmässige Durchblutung im Ruhezustand, ausgedrückt durch einen glatten Verlauf der kontinuierlichen Aufzeichnung von λ . (Abb. 4) Allerdings zeigten sich geringe Unregelmässigkeiten, spontane Schwankungen in einigen Fällen, in Fall 12 sogar starke (Abb. 5), wogegen Diagramm 9 und 10 sehr glatt verliefen.

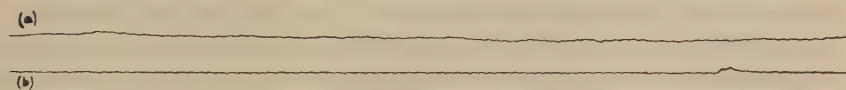


Abb. 4 (Fall 13)

Fortlaufende Registrierung von Wärmeleitzahl (a) und arteriellem Blutdruck (b) in Ruhe. Respiratorische Schwankungen, sonst gleichmässiger Verlauf von a. x) = Engeres Anlegen des Schröder'schen Messgerätes. Zeit in Minuten, grosse Registriergeschwindigkeit. (Verklein. 1 : 5)

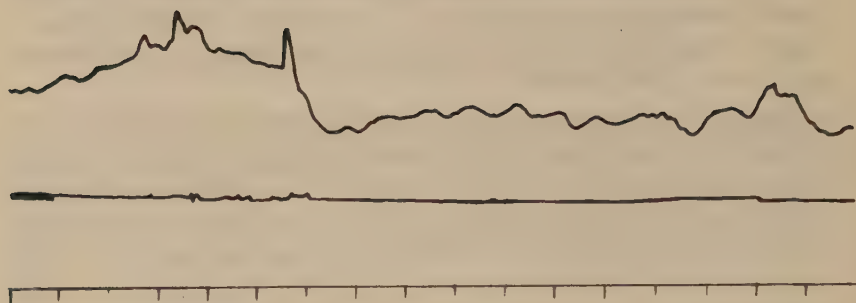


Abb. 5 (Fall 12)

Kontinuierliche Aufzeichnung der Wärmeleitzahl und (schematisiert) des arteriellen Blutdrucks. Deutliche unregelmässige Veränderungen der Ruhedurchblutung. Spontane rhythmische Wellen im zweiten Teil? Zeit wie Abb. 4, kleine Registriergeschwindigkeit. (Verklein. 1 : 2)

In Abb. 5 könnte man nach Beruhigung der anfänglichen, starken und unregelmässigen Schwankungen auch an spontanrhythmische Durchblutungsänderungen von 40 - 60 Sek. Periodendauer denken, wie sie ähnlich von BOCK u. Mitarb. (23) in Übereinstimmung mit anderen Autoren beschrieben wurden. GRAB u. Mitarb. (6, 9), GRINDLAY u. Mitarb. (51), SCHWIEGK (5), BARCROFT und NISIMARU (59) sowie ATTARDI (60) berichten von ähnlichen rhythmischen Erscheinungen bei Milz, Darm, Pfortader und Leber selbst. Sogar mit der BSP- bzw. der Radiogold-Methode, die nur in gewissen Abständen messen, fanden WERNER und HORVATH (13) bzw. HÖFER u. Mitarb. (14) normalerweise grosse Schwankungen der Leberdurchblutung. GRAF u. Mitarb. (24) haben bei fortlaufender Registrierung an nicht narkotisierten Hunden diese Perioden nicht dauernd sondern nur stundenweise gesehen; durch Unruhe wurden sie unterbrochen. Bei einem dieser Versuche lag die Sonde direkt an einem Ast der v. portae. Im Portalsystem scheinen also diese rhythmischen Änderungen stattzufinden.

Auch in Abb. 6 glaubt man, die gleichen Rhythmen zu sehen, allerdings wurden in diesem Fall vorher zweimal 0,02 g Effortil subcutan injiziert. Da

aber die Versuche mit dieser Substanz ergeben haben, dass sie die Leberdurchblutung nicht signifikant verändert, ist ein Vergleich evtl. zulässig. Auf anderen Diagrammen ist das Nichthervortreten von spontan-rhythmischen Durchblutungsänderungen vielleicht dadurch zu erklären, dass die Registriergeschwindigkeit zu gross ist, um sie deutlich erkennbar werden zu lassen.

Jedoch ist die Beobachtung von rhythmischer Blutströmung in der Leber nicht einheitlich, vielmehr stellten andere Autoren eine gleichmässige, engbegrenzte und konstante Leberdurchblutung fest, so BRADLEY (61) mit der BSP-Methode, die aber kurze Schwankungen nicht erfasst. Aber auch GRABNER und NEUMAYR (20) sowie besonders GRAYSON und seine Mitarbeiter (28, 56) mit ihrem kalorimetrischen Verfahren sahen einen ziemlich gleichmässigen Blutstrom in der Leber unter Ruhebedingungen, für dessen Erklärung GRAYSON (62) eine ganze Theorie aufgestellt hat. Er nimmt einen intrahepatischen Regulationsmechanismus an, der auch die nur kurze Wirkung von Pharmaka auf die Leberdurchblutung erklären könnte. Es wäre denkbar, wie es GRAYSON erklärt, dass sich die Stromwellen von Darmgebiet und Milz, die nach den oben erwähnten Untersuchungen verschiedene Geschwindigkeit besitzen, gegenseitig zu einem einheitlichen Niveau ausgleichen. Ob dies nun schon in der v. portae geschieht oder wahrscheinlicher erst im Bereich der Lebersinusoide, ist für die Registrierung mit der Wärmeleitsonde nicht so wichtig. Denn λ müsste bei Lage der Sondenspitze im Parenchym ziemlich gleichmässig sein vorausgesetzt, dass die Theorie stimmt.

Im Ruhezustand oder auch nach Verabreichung von Pharmaka wurde schliesslich noch ausprobiert, welchen Einfluss willkürliche Hin- und Herbewegungen der Sonde auf die fortlaufende Registrierung der Wärmeleitzahl haben. In fünf Fällen zeigten sich zum Teil erhebliche Schwankungen (siehe Abb. 3), die etwa 30 - 90 Sek. andauerten und durch ihre Steilheit meist als Artefakte erkennbar waren. In einem Fall dagegen fanden sich trotz starker Bewegungen keine deutlichen Veränderungen.

B) Der Einfluss einiger Pharmaka auf die Leberdurchblutung

1. Hauptsächlich blutdruckwirksame Mittel: Effortil und Novadral

Effortil (C.H. Boehringer Sohn, Ingelh.) ist nach Angaben der Firma "ein kräftiges, den Blutdruck und die Blutverteilung regulierendes Kreislaufmittel". Es handelt sich um einen Stoff der Adrenalin-Reihe, ein Aethylderivat des Adrianols. Seine Blutdruckwirkung ist ähnlich wie die des Sympatols, es bewirkt Erhöhung des mittleren Blutdrucks bei Amplitudenverbreiterung ohne subjektive Störungen. Effortil wurde in fünf Fällen in verschiedenen Dosen (0,02 - 0,04 g) subcutan injiziert. Trotz der gesicherten Blutdruckwirkung,

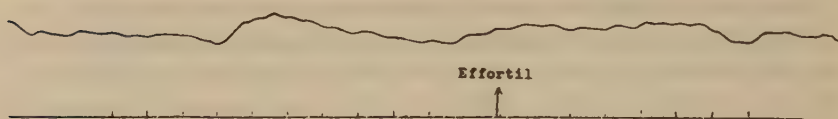


Abb. 6 (Fall 5)

Zweimalige subcutane Injektion von 0,02 g Effortil, die erste 3 1/2 Min. vor Beginn der Aufzeichnungen von λ , die zweite in 18 Min. Abstand. Keine deutliche Wirkung. Leichte Schwankungen in gewissem Rhythmus, etwa 40 - 60 Sek. Zeitmarkierung in Minuten. (Verklein. 1 : 2)

die allerdings in dem einzigen Effortil-Versuch mit fortlaufender Blutdruckregistrierung nicht herauskommt, konnte eine deutliche Wirkung auf die Leberdurchblutung nicht festgestellt werden, was evtl. ein Zeichen dafür sein kann, dass sie weitgehend unabhängig vom Blutdruck ist. Vom Hersteller wird jedoch Anstieg des Venendrucks und Zunahme der zirkulierenden Blutmenge angegeben und daraus auf Tonisierung des venösen Systems und Entleerung der Blutdepots geschlossen. Die in der Registrierung von Fall 5 (Abb. 6) gesehenen Schwankungen liegen noch im Bereich der auch im Ruhezustand

stand vorkommenden Veränderungen, andere Diagramme verlaufen gleichmässiger. Lediglich in Abb. 7 erfolgt etwa 10 Min. nach subcutaner Injektion von 0,025 g Effortil ein stetiges Abfallen in der Registrierung von λ über 2 Min., das noch anhält, als die Untersuchung wegen der fortgeschrittenen Zeit abgebrochen werden musste.

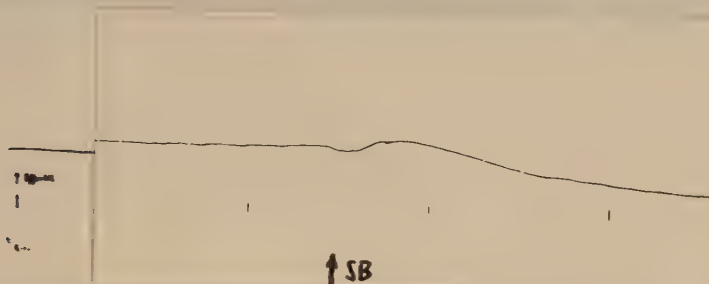


Abb. 7 (Fall 7, Teil b)

Fortlaufende Aufzeichnung der Wärmeleitzahl λ des Leberparenchyms nach subcutaner Injektion von 0,025 g Effortil. Nach 9 1/2 Min. glatten Verlaufs willkürliche Sondenbewegungen ($\uparrow$ SB), darauf stetiges Absinken der Kurve. Artefakt? (Verklein. 1 : 5)

Da der Befund nicht wiederholt werden konnte, muss in Frage gestellt werden, ob diese Veränderung als Absinken der Durchblutung oder als Artefakt anzusehen ist, da kurz vorher die Sonde willkürlich bewegt worden war. In den Fällen 8 und 9 wurde trotz 18- bzw. 26-minütiger Registrierung von λ nach 0,04 g Effortil praktisch keine Wirkung auf die Leberdurchblutung gesehen.

Beim Novadral handelt es sich, wie die Herstellerfirma Diwag, Berlin, angibt, um ein Noradrenalin-Derivat, das "über alle Eigenschaften des Grundkörpers verfügt". Zusätzlich wird eine hohe chemische Stabilität verzeichnet, daher ist es länger wirksam. Novadral soll nicht wie Adrenalin den Stoffwechsel erhöhen und nicht die Darmbewegung hemmen. Das Präparat wurde in drei Fällen sehr langsam intravenös injiziert, und zwar 0,01 g Novadral (= 1 ccm Lösung) verdünnt auf 10 ccm physiologische Kochsalzlösung. Es traten die bei hoher Dosierung bekannten, kurzdauernden Kopfschmerzen ein, dazu Zyanose und Rötung der Kopf- und Halshaut und starke

Bradykardie. In jedem Fall ergab sich eine kräftige Erhöhung sowohl des diastolischen wie des systolischen Blutdrucks etwa 30 Sek. nach Beginn der Injektion, die ihr Maximum bis 15 Min. nach Beginn erreichte.

Fast gleichzeitig mit der Blutdruckerhöhung erfolgte die Reaktion der Leberdurchblutung. Zunächst ist eine geringe, kurzdauernde Steigerung zu sehen, dann erfolgt ein deutliches Absinken, in den drei Fällen etwas unterschiedlich. In Fall 11 (Abb. 8) findet nach geringer Senkung der Durchblutung

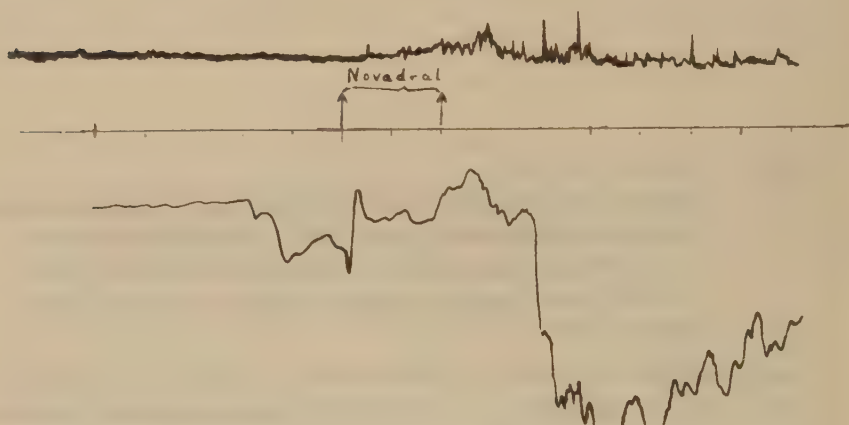


Abb. 8 (Fall 11)

Fortlaufende Registrierung von arteriellem Blutdruck und Wärmeleitfähigkeit λ . Gleich nach Beginn der intravenösen Injektion v. 0,01 g Novadral kurzer initialer Durchblutungsanstieg. Steiler Abfall und schubweises Wiederansteigen. Gleichzeitig ungleichmässige Blutdrucksteigerung. (Verklein. 1 : 2)

eine nochmalige kurze Zunahme über Ruheniveau statt, auf die ein plötzlicher abrupter Abfall folgt. Darauf sieht man stufenweises Wiederansteigen, stets im Wechsel mit neuen Schüben von Durchblutungsminderung. Die grösste

Verminderung ist zwischen 4. und 7. Min. nach Beginn der Injektion zu verzeichnen. In Fall 3 (keine Abbildung) erfolgt auch das Absinken stufenweise, zu nächst mässig, unterbrochen von zweimaligem geringem und kurzem Ansteigen über den Ruhewert - etwa der initialen Zunahme gleich - dann kräftiger, aber auch ständig wieder von gegenläufigen Reaktionen unterbrochen. Der tiefste Punkt wird zwischen 10. und 12. Min. nach Beginn der Injektion erreicht. In beiden Fällen konnte die Wirkung nicht bis zu Ende verfolgt werden.

In Fall 2 (Abb. 9) schliesslich geht die Leberdurchblutung langsam und ohne ausgesprochene Gegenreaktionen zurück, um nach 9 Min. ziemlich steil anzusteigen bis fast auf den Ruhewert. Darauf erfolgen erneute, allerdings geringere Minderungsschübe. 10 1/2 Min. nach Beginn der Injektion von Novadral (0,01) wurden 0,02 g Effortil subcutan injiziert. Etwa 5 Min. später erfolgte nach einer ebenso kurzen initialen Durchblutungszunahme wie nach der Novadral - Injektion eine steile und sehr deutlich ausgeprägte Abnahme des Blutstroms, die stärker war als die vorangehende nach Novadral. Darauf stieg die Durchblutung innerhalb von weiteren 15 Min. in kleinen Wellen wieder auf Ruheniveau an, ohne wesentliche gegenregulatorische Zunahme. Es ist die Frage, ob dieser auffallende Befund tatsächlich der Effortilwirkung entspringt, nachdem bei Verwendung von Effortil allein kein sicherer Effekt auf die Leberdurchblutung erwiesen ist. Evtl. handelt es sich um eine Kumulation der beiden Wirkungen von Novadral und Effortil.

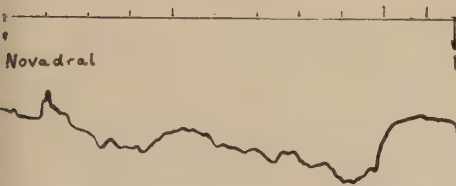


Abb. 9 (Fall 2)

Wirkung von Novadral 0,01 g intravenös und Effortil 0,02 g subcutan auf die kontinuierliche Aufzeichnung der Wärmeleitzahl λ . Von x_1 bis xx) Ausfall der Beleuchtung. Zeitmarkierung in Minuten. (Verklein. 1 : 2)

Adrenalin und Noradrenalin, beides körpereigene Stoffe, gehören zu den Substanzen, deren Wirkung auf die Leberdurchblutung am häufigsten untersucht wurde, oft auch vergleichsweise nebeneinander. Adrenalin verursacht in Übereinstimmung mit seiner ergotropen, leistungssteigernden Funktion neben einer Mobilisierung des Glykogens von Leber und Muskulatur, einer Stoffwechselsteigerung und einer arteriellen Blutdruckerhöhung auch eine Zunahme der Leberdurchblutung (Auspressen der Blutdepots von Milz und Leber). Jedoch ist die komplexe Wirkung auf den Blutstrom variabel, abhängig von der gegebenen Dosis. Es kann auch zu einer Verminderung kommen. Diskussion darüber u. a. bei NEUMAYR (15), GRAYSON und JOHNSON (56), BEARN u. Mitarb. (63), GRAF u. Mitarb. (24).

Eine ähnlich komplexe Wirkung übt auch das Noradrenalin aus (Literatur wie oben, zusätzlich FRANCISCIS (64), BOCK u. Mitarb. (23) u. a.), dem das Novadral nach den Untersuchungen von ENGELHARDT und SCHÜMANN (65) gut vergleichbar ist. Der initiale Anstieg der Leberdurchblutung, der auch von GRAF u. Mitarb. (24) beschrieben wird, erklärt sich wahrscheinlich rein mechanisch als Folge der Blutdrucksteigerung, doch ist dieser mechanische Effekt gering und von kurzer Dauer. Das Ansteigen des Blutdrucks verursacht auch über die Pressorezeptoren im Sinus caroticus und im Aortenbogen eine reflektorische Dilatation der Gefäße des Splanchnikusgebietes. Andererseits besitzt das Noradrenalin aber noch eine lokale konstringierende Wirkung direkt auf die Gefäße. Die meisten blutdrucksteigernden Mittel wirken ähnlich, und ihr Einfluss auf die Leberdurchblutung hängt davon ab, welche der beiden Wirkungskomponenten überwiegt. Beim Novadral ist es im Gegensatz zu Adrenalin auch in kleinen Dosen die vasokonstriktorische Wirkung, zumindest in den ersten 15 bis 20 Min. Diese muss sich auch auf das Splanchnikusgebiet erstrecken, sonst wäre das deutliche Absinken des Leberblutstroms nicht zu erklären. Später überwiegt nach GRAF u. Mitarb. (24) der vasodilatatorische Effekt des Druckanstiegs, denn diese Autoren beobachteten als 3. Phase der Noradrenalinwirkung eine Zunahme der Leberdurchblutung über den Ausgangswert hinaus.

Die Deutung der Befunde bleibt aber nach wie vor unklar und schwierig. Denn es ist nicht sicher, ob Darm- und Lebergefäße gleichmäßig von der Konstriktion betroffen sind oder hauptsächlich nur die ersteren, so dass der portale Zufluss vermindert ist (wie es GINSBURG und GRAYSON (66) einmal für Adrenalin annehmen). Ferner ist fraglich, welches der drei Gefäßsysteme der Leber auf Noradrenalin anspricht (vergl. DANIEL und PRICHARD (48)). Die Bedeutung dieser einzelnen Faktoren wird sich erst erkennen lassen, wenn genaue quantitative Messungen möglich sind.

Es kommt noch ein Weiteres hinzu. Ursprünglich wurde dem Noradrenalin lediglich eine Wirkung auf Herz und Kreislauf zugesprochen. Entsprechend seiner histiotropen Funktion sollte es keinen Einfluss auf den Stoffwechsel besitzen. Neuere Untersuchungen haben aber ergeben, dass doch eine gewisse stoffwechselfördernde Wirkung vorhanden ist, die allerdings weit geringer als nach Adrenalingabe ist, auch kommt es nicht zu Tachykardie und Milzentspeicherung. Noradrenalin mobilisiert jedoch Glykogen, besonders das der Leber, und steigert damit Blutzuckerspiegel und Sauerstoffverbrauch, wie BEARN u. Mitarb. (63), SMYTHE u. Mitarb. (67), JORKE (68) und WIRTH (69) nachgewiesen haben. Ähnliches wurde auch für Novadral von CREDNER und NEUGEBAUER (70) und STRAUZENBERG (71) aufgezeigt, zumindest für höhere Dosierung (wie die hier verwendete). Die Beobachtungen von STÜBEL (72) machen auch eine Mobilisierung des Reserve-Eiweiss der Leberzellen nach Adrenalin-Injektion wahrscheinlich, für Noradrenalin ist dergleichen noch nicht nachgewiesen.

Jede Funktionssteigerung der Leber ist aber, wie schon lange bekannt (SCHWIEGK 5), mit einer Zunahme der Leberdurchblutung verbunden. Darauf wird später noch einmal eingegangen werden, denn das ist der andere Weg, den Leberblutstrom zu beeinflussen neben dem über Blutdruckveränderungen. Er wird auch zu therapeutischen Zwecken ausgenutzt. Diese Durchblutungszunahme wäre jedenfalls der Abnahme infolge Vasokonstriktion entgegengesetzt. Die oben erwähnten Autoren berichten zum Teil auch dementsprechend von einer nur geringfügig veränderten oder gleichbleibenden Leberdurchblutung nach Noradrenalin. Wie diese verschiedenen Mechanismen zusammenwirken, ist noch ungeklärt. So vielfältig wirksame Stoffe wie Adrenalin und Noradrenalin, scheinen auch zur Klärung dieser Fragen wenig geeignet.

Die teils zusammen, teils gegeneinander wirkenden Faktoren können aber verständlich machen, dass das Absinken der Leberdurchblutung nach Novadral-Injektion bzw. ihr Wiederansteigen nicht gleichmässig sondern in Schüben erfolgt. GRAYSON (vergl. dazu besonders (62)) fordert zudem, wie schon erwähnt, in seinen Arbeiten wiederholt einen intrahepatischen, autonomen Regulationsmechanismus, der unabhängig von Blutdruck oder nervösen Einflüssen durch Gegenregulation eine konstante Leberdurchblutung auf optimalem Niveau zu erhalten versucht.

2. Substanzen mit vorwiegender Wirkung auf den Stoffwechsel der Leber: Fructose und ATP

Fructose wurde in Form von Laevosan (C.F. Boehringer u. Söhne, Mannheim), d. i. 20 bzw. 40 %ige Laevulose-Lösung in zwei Fällen intravenös injiziert. In Fall 6, der wegen technischer Fehler nicht registriert wurde, sah man nach 50 ccm 20 %igen Laevosans intravenös eine leichte Steigerung sowohl des arteriellen Blutdrucks wie der Leberdurchblutung. Diese war nach etwa 10 Min. auf den Ausgangswert zurückgegangen bei weiterhin erhöhten Blutdruckwerten. In einem weiteren Fall (Abb. 10) wurden 40 ccm 40 %iger Laevosan-Lösung intravenös injiziert. Die gerade hier sehr gleichmässige und konstante Ruhedurchblutung änderte sich während der folgenden 15 Min. praktisch kaum. In der Blutdruckregistrierung zeigte sich eine allmähliche leichte Vergrösserung der Amplitude sowie Vermehrung und Verstärkung von plötzlichen, kurzdauernden Blutdrucksteigerungen, die auch schon vor der Injektion zu beobachten waren.

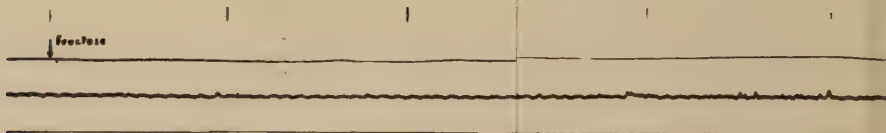


Abb. 10 (Fall 10)

Kontinuierliche Registrierung von Wärmeleitzahl und arteriellem Blutdruck nach intravenöser Injektion von 40 ccm 40 %iger Laevulose-Lösung. Auffallend gleichbleibende Leberdurchblutung, kurzdauernde starke Steigerungen im arteriellen Blutdruck. Zeit in Minuten. (Verklein. 1 : 5)

VETTER u. Mitarb. (12) vertreten die Ansicht, das von ihnen mit der Radiogold-Methode errechnete Leberminutenvolumen sei in erster Linie vom Kreislauf abhängig, erst sekundär von der Organfunktion. SCHWIEGK (5) betont aber, der Leberblutstrom sei wesentlich auch vom jeweiligen Funktionszustand selbst bedingt. Er hat auch nachgewiesen, dass einer intravenösen Injektion von 20 ccm 40 %iger Glukose-Lösung sofort ein Ansteigen der Le-

berdurchblutung folgte, und zwar ein erheblich stärkerer Zufluss in der a. hepatica als in der v. portae. BOCK u. Mitarb. (23) erhielten als Zeichen für die Durchblutungszunahme nach Glukose eine Steigerung der Wärmeleitfähigkeit des Leberparenchyms. Diese Beobachtungen machen wahrscheinlich, dass der Blutstrom über die verschiedensten Funktionen angekurbelt werden kann, wobei die Steigerung auch den anderen Stoffwechselfunktionen förderlich ist. Die gleichen Autoren fanden entsprechend auch eine Zunahme der Leberdurchblutung bei Anregung der Cholerese sowie SCHWIEGK nach Adenosinphosphorsäure.

Wenn schon die Injektion von Glukose eine Steigerung des Blutstroms verursacht, so wäre nach Injektion von Fruktose noch viel eher eine solche Reaktion zu erwarten. Denn wie zahlreiche Untersuchungen ergeben haben, verschwindet Fruktose sehr rasch aus dem Blut und wird vorzugsweise von der Leber mit grosser Geschwindigkeit verwertet, wesentlich schneller als Glukose (LEUTHARDT (73)). Dabei sind sowohl Assimilation zu Glykogen wie Dissimilation im Zitronensäure-Zyklus beschleunigt, je nach der energetischen Lage des Organismus. Das beruht auf der fermentativ-chemischen Sonderstellung der Fruktose. Näheres darüber bei LEUTHARDT (73, 74), STUHLFAUTH (75, 76) u. a. Die hier vorliegenden zwei Versuche reichen nicht aus, um eine Zunahme der Leberdurchblutung sicher nachzuweisen. Warum das im ersten (nicht registrierten) Fall gesehene Anwachsen des Blutstromes im zweiten nicht bestätigt werden konnte, ist ungeklärt, an sich wäre es nach dem oben Gesagten zu erwarten.

Interessant zu dem Vergleich mit Glukose-Injektion sind noch die Untersuchungen von WEIL-MALHERBE und BONE (77). Sie gaben je 50 g Glukose bzw. Fruktose oral bei gesunden, nüchternen Probanden. Nach Glukose fanden sie ein rasches, deutliches Ansteigen der Adrenalin-Konzentration im Blut (über 5 bis 20 Min.), der Noradrenalin-Spiegel war fast unverändert. Nach Fruktose ergab sich in beiden Konzentrationen keine wesentliche Änderung. Zwar sahen die Autoren keine sekundäre Auswirkung des Adrenalin-Anstiegs auf den Kreislauf, immerhin wäre sie denkbar und könnte dann zumindest zum Teil für eine Durchblutungszunahme in der Leber mitverantwortlich sein.

ATP "Homburg" der Firma Homburg AG., Frankfurt a. M., "greift als Energie- und Phosphorsäurespender in zahlreiche Stoffwechselprozesse ein". Ausserdem bewirkt es Erweiterung der coronaren und peripheren Blutgefässe. Es wurde in einem Fall langsam intravenös injiziert, und zwar 1 ccm = 0,01 g ATP ad 5 ccm physiologische Kochsalzlösung. Die fortlaufende Aufzeichnung der Wärmeleitzahl λ zeigte keine signifikante Wirkung sondern nur zum Teil

unregelmässige respiratorische Schwankungen und andere leichte Veränderungen von längerer Dauer.

ATP wurde von zahlreichen Autoren zur Therapie obliterierender Gefässerkrankungen sowie bestimmter Herzkrankheiten angewendet auf Grund seiner erweiternden Wirkung auf die Coronararterien und die peripheren Gefässe und damit einer Änderung der Blutverteilung. Diese wirkt sich in einer kurzfristigen Senkung von systolischem und diastolischem Blutdruck aus. Ausserdem wurde eine Kapillarerweiterung oder -entfaltung in der Muskulatur gesehen. Wahrscheinlich wirkt mit der Gefässerweiterung zusammen eine Verbesserung von zahlreichen Stoffwechselabläufen besonders in der Leber, die der ATP als zentralem Energiespender bedürfen. H. HESS (78) hat darauf hingewiesen, dass die Wirkung von ATP auf die Muskeldurchblutung von ihrer Konzentration in den Gefässen abhängt, denn intravenöse Injektion ergab meist keinen Effekt gegenüber intraarterieller, da der Verlust von ATP im Kreislauf zu gross war. Die durchblutungsfördernde Wirkung ist immer nur kurz und gleich nach Ende der Injektion vorüber. Ob trotz intravenöser Injektion eine Wirkung auf die Lebergefässe zu erwarten ist, und ob diese der peripheren gleich- oder, was auch denkbar wäre, entgegengerichtet ist, lässt sich bisher nicht sicher sagen. In der Literatur ist lediglich von SCHWIEGK (5) eine starke Zunahme des Blutstroms sowohl in v. portae wie a. hepatica auf Adenosinphosphorsäure beschrieben, was der Autor auf die bekannte gefässerweiternde Wirkung und die Beziehung zum Kohlehydrat-Stoffwechsel zurückführt.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Methode zur fortlaufenden Registrierung der Leberdurchblutung unter laparoskopischer Sicht mit einer modifizierten Wärmeleitsonde nach Hensel wird beschrieben. Ihre physikalischen Grundlagen sowie ihre Vorteile und Grenzen werden besprochen. In dreizehn Fällen wurde die Sonde am Menschen angewendet. Das Risiko des Verfahrens und die möglichen Komplikationen werden diskutiert. Die Wärmeleitzahl des Leberparenchyms, die Ausdruck des Blutstroms ist, wurde für Ruhebedingungen errechnet und fortlaufend registriert. Die Einwirkung einiger vorwiegend blutdruck- bzw. stoffwechselwirksamer Pharmaka auf die Leberdurchblutung wurde an einigen Beispielen gezeigt. Die Ergebnisse werden diskutiert.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Schmid, J.: Pflügers Arch. 125, 527 (1908)
- 2) Hürthle, K.: Pflügers Arch. 97, 193 (1903)
- 3) Burton-Opitz, R.: Pflügers Arch. 121, 150 (1908)
- 4) Burton-Opitz, R.: Pflügers Arch. 129, 189 (1909)
- 5) Schwiegk, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 168, 693 (1932)
- 6) Grab, W., S. Janssen u. H. Rein:
Z. Biol. 89, 324 (1929)
- 7) Bauer, W., H.H. Dale, L.T. Poulsson and D.W. Richards:
J. of Physiol. 74, 343 (1932)
- 8) Rein, H.: Z. Biol. 87, 394 (1928)
- 9) Grab, W., S. Janssen u. H. Rein:
Klin. Wschr. 1929 III, 1593
- 10) Bradley, S.E., F.J. Ingelfinger, G.P. Bradley and J.J. Curry:
J. Clin. Invest. (Lancaster) 24, 890 (1945)
- 11) Bradley, S.E.: Klin. Wschr. 1956, 617
- 12) Vetter, H., R. Falkner and A. Neumayr:
J. Clin. Invest. (Lancaster) 33, 1594 (1954)
- 13) Werner, A.Y. and S.M. Horvath:
J. Clin. Invest. 31, 433 (1952)
- 14) Höfer, R., A. Neumayr, O. Parzer u. H. Vetter:
Klin. Wschr. 33/34, 792 (1955)
- 15) Neumayr, A.: Wien. Z. inn. Med. 37, 1 (1956)
- 16) Myers, J.: J. Clin. Invest. 26, 1130 (1947)
- 17) Dobson, E., C. Warner, C. Finney and M. Johnstone:
Circulation (New York) 7, 690 (1953)
- 18) Grayson, J.: J. of Physiol. 118, 54 (1952)

- 19) Gibbs, F.A.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 31, 141 (1933)
- 20) Grabner, G. u. A. Neumayr:
Wien. Z. inn. Med. 37, 445 (1956)
- 21) Hensel, H.: Dtsch. Physiologentag. Hombg./Saar 1953
Ber. Physiol. 162, 360 (1954)
- 22) Hensel, H., J. Ruef u. K. Golenhofen:
Pflügers Arch. 259, 267 (1954)
- 23) Bock, H.E., K. Graf u. H. Hensel:
Klin. Wschr. 1957, 487
- 24) Graf, K., K. Golenhofen u. H. Hensel:
Pflügers Arch. 264, 44 (1957)
- 25) Schroeder, W.: Z. exper. Med. 117, 645 (1951)
- 26) Hensel, H. u. H.E. Bock:
Pflügers Arch. 260, 361 (1955)
- 27) Linzell, J.L.: J. of Physiol. 121, 390 (1953)
- 28) Birnie, J.H. and J. Grayson:
J. of Physiol. 116, 189 (1952)
- 29) Chester, W. and J. Grayson:
Nature (London) 168, 521 (1951)
- 30) Graf, K. u. E. Stein: Z. exper. Med. 129, 1 (1957)
- 31) Friedrich, L.: Z. inn. Med. 8, 987 (1953)
- 32) Olivet, J.: Med. Klinik 22, 1440 (1926)
- 33) Iversen, P. u. K. Roholm:
Acta med. scand. (Stockh.) 102, 1 (1939)
- 34) Roholm, K., N.B. Krarup u. P. Iversen:
Erg. inn. Med. 61, 635 (1942)
- 35) Terry, R.: Brit. Med. J. 1952, Nr. 4786, 1102
- 36) Christian, E.R.: Amer. J. Med. 13, 689 (1952)
- 37) Kalk, H.: Dtsch. med. Wschr. 1947, 308

- 38) Nissen, K.: Schweiz. med. Wschr. 84, 293 (1954)
- 39) Bierman, H.R.: J. Amer. Med. Assoc. 158, 1331 (1955)
- 40) Koelsch, K.A.: Z. inn. Med. 9, 914 (1954)
- 41) Egeli, E.S., F. Reiman, J. Ulagay u. F. Berker:
Klin. Wschr. 1955, 1055
- 42) Loeffler, L. u. M. Nordmann:
Virchows Arch. 257, 119 (1925)
- 43) Elias, H.: Anatom. Nachr. 1, 8 (1949)
- 44) Elias, H. u. D. Petty: Anat. Anz. 98, 123 (1951)
- 45) Holle, G.: Acta hepatol. 3, I/135 (1955)
- 46) Daniel, P.M. and M.M.L. Prichard:
J. of Physiol. 114, 521 (1951)
- 47) Popper, H.: Klin. Wschr. 1931/II, 2129
- 48) Daniel, P.M. and M.M.L. Prichard:
J. of Physiol. 114, 538 (1951)
- 49) Daniel, P.M. and M.M.L. Prichard:
J. of Physiol. 112, 30P (1951)
- 50) Habif, D.V., E.M. Papper, H.F. Fitzpatrick, P. Lowrance, C. Mc C.
Smythe and S.E. Bradley:
Surgery (St. Louis) 30, 241 (1951)
- 51) Grindlay, J.H., J.F. Herrick and F.C. Mann:
Amer. J. Physiol. 132, 489 (1941)
- 52) Bradley, S.E. and G.P. Bradley:
J. Clin. Invest. 26, 1010 (1947)
- 53) Kowalski, H.J., W.H. Abelmann and W.F. Mc Neely:
J. Clin. Invest. 33, 768 (1954)
- 54) Bradley, S.E., F.J. Ingelfinger and G.P. Bradley:
Circulation 5, 419 (1952)
- 55) Myers, J.: J. Clin. Invest. 29, 836 (1950)

- 56) Grayson, J. and D.H. Johnson:
J. of Physiol. 120, 73 (1953)
- 57) Franklin, K.J. and R. Janker:
J. of Physiol. 89, 160 (1937)
- 58) Peters, T.:
Acta hepatol. 4, 1 (1956)
- 59) Barcroft, J. and Y. Nisimaru:
J. of Physiol. 74, 294 (1932)
- 60) Attardi, G.:
Nature 176, 76 (1955)
- 61) Bradley, S.E.:
N. England J. Med. 240, 456 (1949)
- 62) Grayson, J.:
Gastroenterologia (Basel) 81, 81 (1954)
- 63) Bearn, A., B. Billing and S. Sherlock:
J. of Physiol. 115, 430 (1951)
- 64) Franciscis, P. de:
Pflügers Arch. 258, 452 (1954)
- 65) Engelhardt, A. u. H.J. Schümann:
Arzneim.-Forsch. 3, 205 (1953)
- 66) Ginsburg, M. and J. Grayson:
J. of Physiol. 123, 574 (1954)
- 67) Smythe, C.M., J.P. Gilmore and St. W. Handford:
J. Pharmacol. Exper. Therap. 110, 398 (1954)
- 68) Jorke, D.:
Acta hepatol. 4, I/52 (1956)
- 69) Wirth, W.:
Therapiewoche 6, 9/10, 231 (1955/56)
- 70) Credner, K. u. K. Neugebauer:
Arzneim.-Forsch. 3, 462 (1953)
- 71) Strauzenberg, S.E.:
Münch. Med. Wschr. 1957, 260
- 72) Stübel, H.:
Pflügers Arch. 185, 74 (1920)
- 73) Leuthardt, F.:
Therapiewoche 6, 13/14 (1956)
- 74) Leuthardt, F.:
Lehrbuch der Physiol. Chemie, Berlin 1957
- 75) Stuhlfauth, K.:
Ärztl. Forschung 5, 414 (1951)

- 76) Stuhlfauth, K.: Med. Klinik 47, 173 (1952)
- 77) Weil-Malherbe, H. u. A.D. Bone:
J. Endocrin. 11, 298 (1954)
- 78) Hess, H.: Klin. Wschr. 1955, 525

Herrn Professor Dr. SEITZ möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas meinen aufrichtigen Dank sagen.

Besonders danke ich auch Herrn Dr. PROSIEGEL für seinen jederzeit gewährten Rat und seine Unterstützung bei der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 15. Mai 1933 wurde ich, Willi Hochheuser, als erster Sohn des Industriekaufmanns Wilhelm Hochheuser und seiner Ehefrau Maria, geb. Pütz, in Troisdorf (Rhld.) geboren. Der Wohnort meiner Eltern ist seit 1956 Bochum.

Die Grundschule besuchte ich ab Ostern 1939 in Duisburg, von 1941 an in Nilvingen, Lothringen. Dort wurde ich im Herbst 1942 in die Oberschule für Jungen Diedenhofen aufgenommen. Nach unserer Flucht aus Lothringen im Herbst 1944 begann ein geregelter Schulunterricht für mich erst wieder 1946 in Weidenau/Sieg. Am dortigen Fürst-Johann-Moritz-Gymnasium bestand ich am 26. März 1952 die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1952 begann ich an der Universität Bonn mein Studium, zunächst an der Philosophischen Fakultät (Englisch, Französisch). Schon im folgenden Wintersemester wechselte ich über zur Medizinischen Fakultät der gleichen Universität, an der ich am 8. März 1955 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität Freiburg/Brsg., im Studienjahr 1955/56 an der Medizinischen Fakultät der Universität Paris. Seit dem Wintersemester 1956/57 war ich an der Universität München eingeschrieben und bestand am 24. 7. 1959 die ärztliche Staatsprüfung.

